

XV.

Aus dem Institut für allgem. und experim. Pathologie der Universität (Hofrath Prof. Dr. Paltauf) und dem pathol.-chem. Laboratorium der k. k. Krankenanstalt „Rudolfstiftung“ (Dr. Ernst Freund) in Wien.

Untersuchungen über die gegenseitige Beeinflussung von Pankreas und Nebennieren.

Von

Dr. K. Glaessner und Priv.-Doc. Dr. E. P. Pick.

(Hierzu Tafel III.)

Ueber die Beziehungen der Pankreasdrüse und ihrer Secrete zu den Nebennieren bezw. der wirksamen Substanz derselben, dem Adrenalin, liegen in der Literatur zahlreiche Beobachtungen vor. Diese Beziehungen wurden nach 2 Richtungen hin studirt. Einmal befassten sich die Autoren damit, durch Ausschaltung des einen oder anderen oder beider Organe einen Einblick in ihre gegenseitige Abhängigkeit zu gewinnen, andererseits hat man durch Einverleibung der Secrete den Effect auf die betreffenden Drüsen studirt. Unsere Untersuchungen beziehen sich hauptsächlich auf die zuletzt genannte Forschungsreihe, über die bis jetzt weniger experimentelle Ergebnisse vorliegen, obzwar ihre Resultate uns eindeutiger erscheinen und zwar aus dem Grunde, weil sowohl die Entfernung des Pankreas als der Nebennieren so schwere Eingriffe darstellt, dass zu grosse Abweichungen vom normalen Geschehen dabei in Kauf genommen werden müssen.

Die uns hier interessirenden Wirkungen des Secretes der Nebennieren sind vor Allem die von Blum¹⁾ 1891 entdeckte glykosurische Wirkung, ferner die Beeinflussung der Drüsensecretion und endlich der Einfluss auf die Pupille des isolirten Froschauges. Die genannten Wirkungen haben wir durch Zufuhr bezw. Entziehung von Pankreassaft zu beeinflussen gesucht. Andererseits war es unsere Aufgabe, den Einfluss der Einverleibung des Adrenalins auf die Pankreasfunction festzustellen.

Zunächst mögen einige Angaben über die Natur des verwendeten Materials Platz finden. Während zu den bisherigen Versuchen ausschliesslich künstliche Präparate der Pankreasdrüse bezw. Drüsenextracte verwendet wurden, waren wir in der angenehmen Lage einerseits normalen menschlichen Pankreassaft, andererseits nativen Hundepankreassaft zu

1) Pflüger's Archiv. Bd. 90.

benutzen. Es ist klar, dass solche Säfte grosse Vorzüge vor den Extracten aus abgestorbenen Pankreasdrüsen haben und dass deshalb derartigen Versuchen eine ungleich höhere Bedeutung beigemessen werden muss, als den bisher üblichen, da es sich ja hier um physiologische Secrete handelt. Das menschliche Pankreassecret entstammte einem Fall von Pankreasfistel, die nach Trauma zurückgeblieben war; die speciellen Untersuchungen, die der eine von uns (G.) in Gemeinschaft mit Popper¹⁾ angestellt hat, ergaben, dass es sich um normalen Pankreassaft handelte, der in bedeutender Menge (200—250 ccm) täglich entleert wurde. Er enthielt Trypsin in der Vorstufe, die erst durch Darmsaft activirt werden konnte, während er selbst gegen Eiweiss unwirksam war, ferner eine Lipase und eine Maltase. Die Reaction war deutlich alkalisch, das specifische Gewicht betrug 1009. Der Eiweissgehalt war sehr gering (Spuren), ebenso waren von Albumosen und Peptonen nur äusserst geringe Mengen auffindbar. Der Hundepankreassaft wurde durch Anlegung einer Pankreasgangfistel am Thiere nach Pawlow gewonnen²⁾. Die Operation wurde derart ausgeführt, dass nach Aufsuchung des grösseren Ductus Wirsungianus nach der üblichen Methode ein Dreieck aus dem Duodenum, das die Ausmündungsstelle des Ganges enthielt, ausgeschnitten und in die Bauchwunde eingeheilt wurde. Das Thier secernirte vom 3. Tag an Pankreassecret durch die Fistel in reichlicher Menge (120 ccm täglich). Der Saft war stark alkalisch, wasserklar, spec. Gewicht 1010. In Bezug auf die Fermente verhielt er sich wie der Pankreassaft vom Menschen, nur enthielt er ausserdem Labzymogen, das bei letzterem nicht nachweisbar war. Das Thier überlebte die Operation 20 Tage und ging dann an marantischen Erscheinungen zu Grunde, Verhältnisse, auf die wir später noch zurückzukommen haben werden.

I. Pankreassaft und Adrenalinglykosurie.

Die Beziehungen der von Blum entdeckten Adrenalinglykosurie zum Pankreas wurden zuerst von Herter und Wakeman³⁾ experimentell untersucht. Diese fanden, dass Bepinselung der Pankreasdrüse in situ mit einer 1prom. Adrenalinlösung eine erheblich grössere Glykosurie zur Folge habe, als die Application auf die Leber, Milz oder Nieren, so dass sie sich zu dem Schlusse berechtigt glaubten, dass die Adrenalinglykosurie als eine essentiell pankreatische hinzustellen sei. Varbough und Richards⁴⁾ fanden bei Anwendung derselben Methodik eine Zunahme des Blutzuckers, während Lépine und Boulud⁵⁾ den bedeutungsvollen Befund machten, dass bei pankreaslosen Hunden nach

1) Deutsches Archiv f. klin. Med. 1908. S. 46.

2) Herrn Primarius Priv.-Doc. Dr. Foederl sagen wir an dieser Stelle für seine gütige Unterstützung bei der Operation unseren herzlichsten Dank.

3) Virchow's Archiv. Bd. 169. S. 479.

4) Amer. Journ. of Physiol. IX. 1903.

5) Societ. Med. Lyon. 1903. p. 62.

intravenöser Injection von Adrenalin eine Steigerung der Glykosurie auftritt, was mit den Annahmen Herter's vom Angriffspunkt des Adrenalins in den Pankreaszellen im Widerspruch steht.

Vor etwa einem Jahre hat Zuelzer¹⁾, gestützt auf die Ideen von Metzger²⁾ und Lépine³⁾, eine Reihe von interessanten Versuchen ausgeführt, die das Verhältniss der beiden Drüsen von einer neuen Seite beleuchten. Zuelzer konnte zeigen, dass einerseits bei pankreaslosen Hunden nach Unterbindung der Nebennierenvenen nur eine minimale Glykosurie auftrat und dass andererseits Injectionen von Pankreas-extracten bei Kaninchen die Adrenalinglykosurie verhinderten. Er schloss aus diesen Befunden, dass der Pankreasdiabetes eigentlich ein Nebennierendiabetes sei.

Unsere eigenen Versuche knüpften an die eben erwähnten Beobachtungen Zuelzer's an und wurden folgendermaassen angestellt.

A. Versuche an Kaninchen.

1. Kaninchen No. 77 (Gewicht 3000 g) erhält am 30. 3. 08 eine Mischung von 1 ccm Adrenalinlösung (1 : 1000) mit 9 ccm menschlichen Pankreassaft subcutan injicirt. Der nach 48 Stunden aufgefangene Urin hatte die Menge von 140 ccm, 1025 spec. Gewicht; Zucker konnte weder durch Reductionsproben, noch durch Polarisisation nachgewiesen werden; auch die Phenylhydrazinprobe war negativ.

Da wir die Beobachtung machten, dass das Alkali des Pankreassaftes hinreicht, um eine Zerstörung des Adrenalins selbst bei kurzem Stehenlassen eines Gemenges dieser beiden Flüssigkeiten herbeizuführen, so wurden die folgenden Versuche derart angestellt, dass den Thieren die beiden Substanzen an verschiedenen Körperstellen subcutan einge-
verleibt wurden. Die Resultate gehen aus den folgenden Tabellen hervor.

2. Kaninchen No. 77 im Gewichte von 3000 g erhält am 3. 4. 08 rechts 18 ccm menschlichen Pankreassaft, links 1 ccm Adrenalinlösung (1:1000) + 4 ccm 0,9 proc. NaCl-Lösung in die Rücken-
haut injicirt.

Tag	Injectionssäigkeit	Harnmenge ccm	spec. Gewicht	Zuckergehalt g
3. 4.	rechts 18 ccm menschl. P. S. links 1 ccm Adren. + 4 ccm NaCl	145	1019	0,16
4. 4.	1 ccm Adrenalin	24	1052	0
6. 4.	—	18	1060	0
7. 4.	—	27	1080	0
8. 4.	1 ccm Adrenalin	70	1056	1,54
9. 4.	—	115	1026	0,25

3. Kaninchen No. 96 (Gewicht 2100 g) erhält am 3. 4. 08 unter die Rücken-
haut links 9 ccm Hundepankreassaft, rechts 1 ccm Adrenalin + 4 ccm 0,9 proc. NaCl-Lösung.

1) Berl. klin. Wochenschr. 1901. S. 1209. 1907. S. 474.

2) Münch. med. Wochenschr. 1902. S. 478.

3) Sem. méd. 1903. p. 53.

Tag	Injectionenflüssigkeit	Harnmenge ccm	spec. Gewicht	Zuckergehalt g
3. 4.	links 9 ccm Hundepankreassaft rechts 1 ccm Adren. + 4 ccm NaCl	14	1024	0,09
5. 4.	1 ccm Adrenalin	40	1060	0
7. 4.	—	60	1048	0
8. 4.	1 ccm Adrenalin	130	1042	0,6

Wie aus den 2 angeführten Versuchen hervorgeht, ist auch bei örtlicher Trennung der Injectionen von Pankreassaft (vom Menschen und Hunde) und Adrenalin eine deutliche Wirkung auf die Zuckerausscheidung wahrnehmbar. Die Wirkung scheint sogar anzudauern, da eine am folgenden Tage ausgeführte Adrenalininjection keine Zuckerausscheidung zur Folge hatte und erst mehrere Tage später das Adrenalin zur vollen Wirkung gelangte. Zu bemerken wäre, dass die Application des Pankreassaftes von den Kaninchen gut vertragen wurde und keinerlei Abscesse entstanden. Die in den beiden Versuchen angeführten Pankreassaftmengen stellen das Minimum dar, das im Stande ist, eben noch die entsprechende Menge Adrenalin in seiner Wirkung zu neutralisiren; geringere Mengen hatten keinen oder unbedeutenden Effect, wie folgendes Experiment zeigt.

4. Kaninchen No. 69 (Gewicht 1350 g) erhielt am 12. 4. 08 rechts 4 ccm menschlichen Pankreassaft, links 1 ccm Adrenalin.

Tag	Injectionenflüssigkeit	Harnmenge ccm	spec. Gewicht	Zuckergehalt g
12. 4.	1 ccm Adrenalin	23	1048	1,1
13. 4.	4 ccm menschl. P. S. —	25	1048	0,5

Dass die nativen Pankreassäfte in ihrer Dignität hoch über den bisher verwendeten Handelspräparaten stehen, geht aus Beobachtungen hervor, bei welchen wir die Säfte durch Pankreatin ersetzten. So hatte ein Versuch mit Pankreatin (Rhenania), das proteolytisch sehr wirksam war, ein völlig negatives Ergebniss.

5. Kaninchen No. 176 (Gewicht 1100 g) erhält am 12. 4. 08 eine Lösung von $\frac{1}{2}$ g Pankreatin in 5 ccm NaCl (0,6 pCt.) und 1 Tropfen 20proc. Na_2CO_3 -Lösung rechts, links 1 ccm Adrenalin subcutan injicirt. Der Harn der nächsten 24 Stunden hatte die Menge von 40 ccm, 1034 spec. Gewicht und enthielt 0,7 g Zucker; Adrenalin allein bewirkte nach 12tägiger Pause eine Zuckerausscheidung von 0,45 g.

Es lag nahe, nachzusehen, ob Pankreassaft oder Pankreatin wiederholt subcutan injicirt, im Stande sei, eine Immunität gegen die Adrenalin-glykosurie zu erzeugen. Das ist aber nicht der Fall, wie folgende Versuche zeigen.

6. Kaninchen No. 11 (Gewicht 1200 g) wurde vom 14. 4.—23. 4. 08 jeden 2. Tag mit 5—6 ccm menschlichen Pankreassaftes subcutan vorbehandelt. Am 24. 4. 08 erhielt das Thier 1 ccm Adrenalin. Der in den nächsten 48 Stunden gesammelte Harn betrug 117 ccm und enthielt 0,94 g Zucker.

In gleicher Weise wurde Kaninchen No. 76 (Gewicht 1100 g) mit Pankreatin subcutan gespritzt. Die nach 10tägiger Vorbehandlung, innerhalb welcher dem Thiere 2,5 g des Präparates einverleibt wurden, ausgeführte Adrenalininjection erzeugte eine Glykosurie von 0,45 g Zucker bei einer Harnmenge von 30 ccm.

B. Versuche an Hunden.

Da Hunde gegen Adrenalin in Bezug auf dessen glykosurische Wirkung stärker reagiren, haben wir unsere Experimente auch auf diese Versuchsthiere erstreckt. Bezüglich des Antagonismus von Adrenalin und Pankreassaft sind die Resultate noch eindeutiger und beweisender, wie beim Kaninchen.

1. Ein Hund erhält am 2. 5. 08 3 mg Adrenalin subcutan.

Tag	Injectionsflüssigkeit	Harnmenge ccm	spec. Gewicht	Zuckergehalt g
2. 5.	3 ccm Adrenalin	180	—	3,6
3.—4. 5.	—	unbestimmt	---	fehlt
5. 5.	3 ccm Adrenalin links 20 ccm menschl. P. S. rechts	250	—	fehlt
6. 5.				

Biedl und Offer¹⁾ zeigten, dass Ductuslymphe eine hemmende Wirkung gegenüber der Adrenalinglykosurie entfaltet, ähnlich wie es unsere Pankreassäfte im Stande waren. Im Anschlusse an diese Versuche haben Tomaczewski und Wilenko²⁾ nachzuweisen versucht, dass Lymphagoga überhaupt derartige Wirkungen aufweisen können. Wir haben deshalb den Versuch angestellt, Wittepepton gleichzeitig mit Adrenalin zu injiciren und die Wirkung dieser Substanz auf die Glykosurie festzustellen.

2. Hund Peter, Gewicht 6800 g.

Tag	Injectionsflüssigkeit	Harnmenge ccm	Zuckergehalt g
14. 9.	5 ccm Adrenalin	425	5,0
18. 9.	2 g Pepton intravenös 5 ccm Adren. subcut.	400	fehlt. Pepton deutlich, Eiweiss Spuren

Es zeigt sich also, dass intravenöse Injection von Wittepepton im Stande ist, die Adrenalinglykosurie zu hemmen. Ob auch diese Wirkung einen Antagonismus darstellt oder im Sinne der Untersuchungen Popielski's³⁾ der Annahme verschiedener Angriffspunkte für Adrenalin und Pepton Witte entspricht, muss dahingestellt bleiben. Auch die von Krehl und Matthes⁴⁾ studirte fiebererregende Wirkung dieser Albumosengemische muss berücksichtigt werden. Denn bereits

1) Wiener klin. Wochenschr. 1907.

2) Berl. klin. Wochenschr. S. 1221. 1908.

3) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol. Festschr. f. Schmiedeberg. 1908. 435.

4) Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmacol. Bd. 36. 437.

Aronson¹⁾ bemerkt in einer älteren Arbeit, dass das Fieber im Stande ist, eine durch Adrenalin hervorgerufene Glykosurie aufzuheben.

Es erübrigt, noch auf einen Versuch hinzuweisen, der sich auf den Pankreasfistelhund bezieht und zu den oben erwähnten Befunden in Beziehung steht. Wir haben versucht, die Pankreassecretion durch Adrenalin zu beeinflussen. Zu diesem Zwecke diente uns der vorhin beschriebene Pankreasfistelhund, an welchem in abgemessenen Zeitintervallen die secernirte Pankreassaftmenge und die Eigenschaften des Saftes festgestellt wurden. Gleichzeitig wurde auch der Harn des Thieres einer Untersuchung unterzogen. Die Resultate ergeben sich aus folgender Tabelle:

Versuch	Zeit	Injection	Saftmenge ccm	Bemerkungen
I.	5,24—5,45	—	12	—
	5,45—6,00	—	9	—
	6,00—6,30	um 6 Uhr Injection von 0,01 g Adrenalin	5	—
II.	6,30—9,00	—	sistirt	Im Urin 4 pCt. Zucker.
	5,25—5,49	—	5	—
	5,49—6,14	um 5,49 Uhr Injection von 0,002 g Adrenalin	4,5	—
	6,14—6,39	—	3	—
	6,39—7,05	—	3	Im Urin Reduct.; Zucker polarim. nicht bestimmbar.
III.	11,00—11,30	—	5	—
	11,30—12,00	um 11,30 Uhr Inject. von 0,001 g Adrenalin	5	—
	12,00—12,30	—	5,5	—
	12,30—1,00	—	5	Im Urin kein Zucker.

Es ist ohne Weiteres ersichtlich, dass Injection grosser Adrenalinmengen (10 mg) eine völlige Sistirung der Pankreassecretion zur Folge hatte. Gleichzeitig tritt gewaltige Glykosurie ein. Werden relativ geringe Adrenalinmengen zugeführt, so kommt es entweder zu geringer Verminderung der secernirten Saftmenge oder die Secretion bleibt unverändert; die Urinuntersuchung zeigt in diesen Fällen nur Spuren oder völliges Fehlen von Zucker. Uns erscheint vor Allem die Sistirung der Pankreassecretion am Fistelhund durch hohe Adrenalindosen bemerkenswerth, ein Verhalten, auf das zuerst Benedicenti²⁾ aufmerksam gemacht hat, ferner der Zusammenhang zwischen Zuckerausscheidung und Pankreassecretion. Es scheint ein gewisser Gegensatz auch hier zwischen der Adrenalinwirkung und der Pankreasfunction zu bestehen, der die Anschauung von der antagonistischen Wirkung von Pankreas und Adrenalin zu bestätigen geeignet ist. Trotzdem könnte das auffallende Verhalten, das die Adrenalinwirkung in Bezug auf Zuckerproduction und Pankreassecretion auszeichnet, durch ein zufälliges Nebeneinander der Erscheinungen erklärt werden, ohne dass ein ätiologischer Zusammenhang zwischen Pankreas-

1) Virchow's Arch. 174. S. 383. 1903.

2) Giorn. della R. Accad. di med. Torino. 1906.

saftthemmung und Zuckerausscheidung existirt. Immerhin erscheint uns dieses Versuchsergebniss nicht ohne Interesse und werth, durch weitere Belege gestützt zu werden.

Als Gegenstück zur Adrenalinwirkung auf die Pankreassecretion möchten wir einen Versuch anführen, der zeigt, dass eine andere Glykourie erzeugende Substanz: das Phloridzin, die Pankreassecretion ganz unbeeinflusst lässt. Der Versuch wurde in analoger Weise wie der frühere angestellt. Die Resultate sind in folgender Tabelle angegeben:

Zeit	Menge des Pankreassecretis	Injection	Bemerkungen
12,45—1,45	14 ccm	—	—
1,45—2,45	18 ccm	um 1,45 Uhr Injection von 0,1 g Phloridzin	—
2,45—3,45	19 ccm	—	Im Urin 5 pCt. Zucker.

II. Pankreassaft und Pupillenreaction.

Bekanntlich hat Melzer¹⁾ schon vor längerer Zeit darauf aufmerksam gemacht, dass bei Kaninchen, deren oberes Halsganglion entfernt worden war, sowohl subcutane Adrenalininjectionen als Einträufelung in den Bindehautsack auf der operirten Seite maximale Mydriasis hervorrufen. In einer Reihe späterer Arbeiten hat Melzer die Versuche erweitert und auch auf andere Versuchsthiere ausgedehnt; so fand er, dass es auch beim Frosch durch subcutane Injection oder durch directe Einführung von Adrenalin unter das Augenlid normaler Thiere gelingt, maximale Mydriasis hervorzurufen. Wurde das Rückenmark der Frösche unterhalb der Medulla oblongata durchschnitten, so verkleinerte sich die Pupille, subcutane Injection von Adrenalin bewirkte sodann eine Erweiterung und Querrundung der Pupille. Wichtig für die späteren Nachprüfungen ist die Angabe Melzer's, dass auch am ausgeschneittenen Froschauge die Pupillenerweiterung nachweisbar sei. Dieses Experiment wurde späterhin zu einer Methode des Adrenalinnachweises ausgearbeitet, obzwar neuere Untersuchungen darauf hinweisen, dass keineswegs dem Adrenalin allein eine mydriatische Wirkung auf die Froschpupille zukommt, sondern dass es diese Eigenschaft mit einer grösseren Reihe anderer Substanzen theilt. Wie Waterman und Boddaert²⁾ nachgewiesen haben, sind es namentlich Substanzen der aromatischen Gruppe (Brenzcatechin), die ähnliche Wirkungen aufweisen und ähnliche Befunde mit Tyrosin und Phenylalanin haben schon früher Pick und Pineles³⁾ erhoben.

Im Anschluss an unsere oben erwähnten Befunde legten wir uns die Frage vor, ob vielleicht die nativen Pankreassecrete im Stande sind in vitro die mydriatische Wirkung des Adrenalins zu hemmen.

1) Rep. of proc. of Amer. physiol. society Philadelphia. 20. 12. 03. — Amer. journ. of physiol. IX. 5. p. 252. — Proc. of society of exp. biol. and med. New York. May 1904. — Centralbl. f. Physiol. 27. S. 651.

2) Deutsche med. Wochenschr. 1908. S. 1102.

3) 25. Congr. f. inn. Med. Wien 1908.

Wir gingen in der Weise vor, dass wir wirksame Adrenalinmengen mit wechselnden Mengen von Pankreassaft (menschlichen und thierischen) versetzten, die beiden längere Zeit aufeinander einwirken liessen und sodann die Wirkung der Gemenge auf das Froschauge beobachteten. Es ist dabei zu bemerken, dass nur inactive native Pankreassäfte für diese Versuche geeignet sind, weil tryptisch wirksames Secret sofort eine Trübung der Froschcornea hervorruft. Ferner haben wir als zeitliche Grenze der mydriatischen Wirkung die Dauer von 30 Minuten fixirt und Erweiterungen der Pupille, die nach dieser Zeit eintraten, nicht berücksichtigt, weil wir häufig die Beobachtung machen konnten, dass die Erweiterung nach längerer Zeit auch spontan eintritt. Wir wollen die Versuchsergebnisse — die durchaus negativ sind — nur kurz anführen, ohne die Versuchsprotokolle in extenso mitzutheilen. Es zeigte sich, dass die Pankreassäfte in Bezug auf die Hemmung dieser Adrenalinwirkung völlig versagten. Dieser Erscheinung nachgehend, konnten wir zu unserer Ueberraschung feststellen, dass der Pankreassaft selbst mydriatische Substanzen enthielt, ein Verhalten, welches das negative Ergebniss der Versuche ausreichend erklärt.

Es galt nun die Natur und die Bedingungen des Erscheinens dieser mydriatischen Substanzen näher zu studiren.

Zunächst möge ein Versuch angeführt werden, der die prompte Wirkung des Pankreassaftes auf das Froschauge illustriert:

Nummer des Saftes	Einwirkungs- dauer	Erweiterung der Pupille
I.	15 Min.	maximal
II.	4 "	maximal
III.	8 "	etwas erweitert (Cornea getrübt)
IV.	8 "	maximal
V.	7 "	maximal
VI.	5 "	maximal
VII.	5 "	deutlich

Die Reaction der Pankreassäfte hat keinen Einfluss auf die eben-erwähnte mydriatische Wirkung. Sowohl neutrale, alkalische, aber auch schwach saure Pankreassäfte zeigen die Reaction. Kurzes Aufkochen ist unschädlich.

Da dies Auftreten der mydriatischen Wirkung durch Pankreassaft keineswegs, wie hier hervorgehoben werden möge, constant ist, sondern in dem einen Pankreassaft nachweisbar ist, im anderen nicht, war es nothwendig, nachzusehen, ob bestimmte Abhängigkeitsbedingungen zwischen Saftmenge, Ernährung und mydriatischer Wirkung im Pankreassecret bestehen.

Was zunächst den menschlichen Pankreassaft betrifft, so möge aus folgender Tabelle das Verhalten von Nahrungszufuhr und der secernirten Secretmenge gegenüber der Pupillenreaction ersehen werden:

Tag	Saftmenge ccm	Kost der Patientin	Pupillen- Reaction	Bemerkungen
6. 3.	140	gem. Kost	negativ	—
7. 3.	186,5	gem. Kost	schw. positiv	Salzsäure intern
9. 3.	147	Kohlhydratkost	negativ	Dextrose 200 g
11. 3.	128	Fettkost	gering	—
12. 3.	134	gem. Kost	negativ	Soda intern
13. 3.	122	gem. Kost	positiv	Salzsäure intern
16. 3.	216	gem. Kost	positiv	Pankreasdarreichung
17. 3.	215	gem. Kost	negativ	Pankreon
18. 3.	121	gem. Kost	positiv	Atropin 0,002 subcutan
20. 3.	90	gem. Kost	positiv	Pepton 25 g
21. 3.	—	gem. Kost	positiv	—

Die Tabelle lässt erkennen, dass die mydriatische Fähigkeit der an einzelnen Tagen aufgefangenen Säfte ungemein wechselt. Aber auch der zu einzelnen Stunden aufgefangene Pankreassaft zeigt während eines Tages verschiedene Wirkungen, deren Ursachen bis jetzt dunkel sind.

Pankreassaft vom Menschen vom 12. 3.		Pankreassaft vom Menschen vom 19. 3.	
Zeit	Pupillenreaction nach 20 Min.	Zeit	Pupillenreaction nach 20 Min.
7—8	—	7—8	maximal
9—10	Spur	9—10	—
10—11	deutlich	10—11	—
11—12	deutlich	11—12	—
12—1	—	12—1	schwach
1—2	maximal	1—2	deutlich
2—3	fehlt	2—3	maximal
3—4	fehlt	3—4	deutlich
4—5	—	4—5	maximal
5—6	—	5—6	deutlich

Auch der Pankreassaft des von uns operirten Hundes zeigte eine deutliche mydriatische Wirkung; dieselbe wechselte auch hier ausserordentlich. Nach Fleischfütterung schien eine constant positive Wirkung auf die Pupille aufzutreten.

Pankreasfistel-Hund, Fleischfütterung.

Zeit nach d. Fleischfütterung	Saftmenge	Pupillenreaction nach 30 Min.
$\frac{1}{2}$ Stunde	15 ccm	maximal
1 Stunde	12 ccm	maximal
$1\frac{1}{2}$ Stunden	15 ccm	maximal
2 Stunden	18 ccm	maximal

Nach Kohlehydratfütterung war an dem Saft dieses Thieres eine Wirkung nicht zu constatiren.

Der Gedanke lag nahe, dass wir es bei den im Pankreassecret ausgeschiedenen mydriatisch wirkenden Substanzen um dem Adrenalin nahestehende Körper zu thun haben und deshalb schien uns der Versuch gerechtfertigt, durch Zufuhr von Adrenalin eine eventuelle Steigerung der im Secrete vorhandenen mydriatischen Körper zu erzielen.

Ein in dieser Richtung ausgeführter, mehrfach variirter Versuch gab aber keinen Aufschluss über dieses Verhalten.

Zeit	Saftmenge	Wirkung auf die Pupille	Bemerkungen
$11\frac{1}{2}$ — $11\frac{3}{4}$	1,5 ccm	maximal	um 11 Uhr Inject. von 0,005 g Adrenalin
$11\frac{3}{4}$ —12	0,5 ccm	zweifelhaft	—
12— $12\frac{1}{4}$	1 ccm	Spuren	—
$12\frac{1}{4}$ — $12\frac{1}{2}$	2 ccm	maximal	—

Der Versuch mit Injection von Phloridzin fiel negativ aus.

Zeit	Saftmenge	Wirkung auf die Pupille	Bemerkungen
$12\frac{3}{4}$ — $13\frac{1}{4}$	14 ccm	deutlich	—
$13\frac{1}{4}$ — $23\frac{1}{4}$	18 ccm	gering	um $13\frac{1}{4}$ Uhr Inject. v. Phloridzin subcutan
$23\frac{1}{4}$ — $33\frac{1}{4}$	19 ccm	gering	—

Ueberblicken wir die angeführten Tabellen, so finden wir hauptsächlich nach Fleischfütterung constant eine maximale Wirksamkeit auf die Froschpupille. Da es sich nicht um anorganische Substanzen handeln kann, die regelmässig im Pankreassecret erscheinen, wie Natriumcarbonat und andere Salze, sondern wahrscheinlich um organische Substanzen, die nach Fleischfütterung reichlich auftreten, so schien es uns von Interesse zu sein, weitere Untersuchungen über die Natur dieser Substanz anzustellen. Was zunächst das Adrenalin betrifft, an welches wir zuerst dachten, so ergab sich, dass die charakteristische Eisenchloridreaction hier völlig versagte. Doch muss angeführt werden, dass selbst Zusatz von Pankreassaft zu reinen Adrenalinlösungen, die sonst prompt mit Eisenchlorid reagirten, die Reaction völlig vernichtete, so dass das Adrenalin dem chemischen Nachweise entzogen wurde. Ebenso blieben Versuche, mittelst der Blutdrucksteigerung am curarisirten Kaninchen das fragliche Adrenalin im Pankreassaft nachzuweisen, negativ; allein auch diese Versuche sprechen nicht gegen das Vorkommen von Adrenalin im Pankreassaft, da es gelingt, durch Zusatz geringer Mengen nativen Pankreassaftes zu Adrenalinlösungen die Wirkung der letzteren auf den Blutdruck aufzuheben. Es ist uns sogar bei einzelnen Kaninchen, jedoch durchaus nicht regelmässig, gelungen, durch vorhergehende intravenöse Injection von 10—20 ccm Pankreassaftes die Wirkung einer nachher injicirten, sonst wirksamen Adrenalinmenge (0,0001 g) zu verhindern. Es ist demnach weder auf chemischem noch auf biologischem Wege

nachzuweisen möglich, dass die im Pankreassecret vorkommende mydriatische Substanz thatsächlich Adrenalin ist.

Wie schon oben erwähnt, stehen eine Reihe von Substanzen der aromatischen Gruppe dem Adrenalin sehr nahe und es muss daher auch bei der Deutung unseres Befundes berücksichtigt werden, dass es sich dabei keineswegs um Adrenalin selbst handeln müsse, sondern um diesem verwandte, mydriatisch wirkende Substanzen, die als Vorstufen oder Abkömmlinge des Adrenalins angesehen werden können. In Betracht kämen Tryptophan, Brenzcatechin, Tyrosin, Oxyphenyläthylamin, welche grossentheils als Abbauproducte der Eiweisskörper an der Bildung des Adrenalins vielleicht theilhaftig sind. Darauf weisen schon die Versuche von Halle¹⁾, der annimmt, dass das Paraoxyphenyläthylamin eine Zwischenstufe bei der Bildung des Adrenalins aus Tyrosin darstelle, ferner die Melaninreactionen, welche Neuberg²⁾ und Abderhalden und Guggenheim³⁾ sowohl aus Adrenalin als aus Tyrosin und Tryptophan erhalten haben, hin; endlich käme für diese Frage die Hypothese Friedmann's⁴⁾ in Betracht, welcher ein anderes Spaltungsproduct, nämlich das Paraoxyphenylserin oder Paraoxyphenylmethylserin als Muttersubstanz des Adrenalins annimmt.

III. Ueber die Nebennieren des Pankreasfistelhundes.

Ein wichtiges Argument dafür, dass durch das Pankreassecret bei einem Pankreasfistelhier dem Organismus Substanzen, die der Adrenalinbildung nahestehen, entzogen werden, bezw. die Bildung solcher Substanzen durch Fehlen des Pankreassecretes verhindert wird, scheint uns folgender Befund zu liefern:

Bekanntlich gehen Thiere mit complete Pankreasfisteln nach längerer Zeit unter Zeichen hochgradiger Kachexie zu Grunde, wiewohl die Fresslust dieser Thiere unvermindert ist. Dieses Ereigniss tritt umso rascher ein, wenn diesen Thieren das durch den Pankreassaft entzogene Alkali nicht durch Darreichung von Natriumcarbonat ersetzt wird. Auch das von uns beobachtete Thier ging am 20. Tage nach der Operation an diesen asthenischen Erscheinungen zu Grunde. Die Section des Thieres ergab nichts Abnormes ausser einer hochgradigen Abmagerung. Unmittelbar nach dem Tode des Thieres wurden die Nebennieren entnommen, die eine Nebenniere wurde in Müller'scher Flüssigkeit fixirt und der histologischen Untersuchung unterzogen. Die andere Nebenniere wurde mit physiologischer Kochsalzlösung verrieben und der Kochsalz-extract auf seine blutdrucksteigernde Wirkung geprüft⁵⁾. Es ergab sich,

1) Hofmeister's Beitr. 1906. S. 276.

2) Biochem. Zeitschr. VIII. S. 383. 1908.

3) Zeitschr. f. physiol. Chem. 57. S. 329.

4) Hofmeister's Beiträge. VIII. S. 95. 1906.

5) Für die lebenswürdige Unterstützung bei Ausführung der Blutdruckversuche sind wir dem Herrn Priv.-Doc. Dr. G. Joannovics zum wärmsten Danke verpflichtet.

dass die Blutdrucksteigerung vollständig ausblieb. Conform diesem biologischen Ergebniss zeigte das morphologische Bild der ersten Nebenniere ein fast völliges Fehlen der chromaffinen Substanz und auffallende Veränderungen des Markes. Herr Prof. A. Kohn in Prag hatte die Liebenswürdigkeit, uns den histologischen Befund näher zu präzisieren: „In der Marksubstanz wenige Zellen mit deutlicher Chromreaction, auch die gelbgefärbten Zellen scheinen abnorm zu sein, haben pyknotische kleine Kerne; die meisten Zellen der Marksubstanz geben keine Chromreaction und sind nur an ihrer dunkleren Hämatoxylinfärbung als Markzellen zu erkennen: ein von der Norm der Hundenebenniere, welche reichlich chromaffine Zellen enthält, die ohne scharfe Grenze viele Ausläufer in die Rindensubstanz entsenden und intensiv gebräunt sind, stark abweichendes Bild“. Die beigegefügtten Abbildungen (Tafel III), von welchen Abbildung 1 den Querschnitt einer normalen Hundenebenniere darstellt, während Abbildung 2 der Nebenniere des Pankreasfistelhundes entspricht, geben ein anschauliches Bild der geschilderten Verhältnisse.

Hält man diesen letzterwähnten Befund: den Mangel an chromaffinem Gewebe und das Fehlen jeglicher blutdrucksteigernden Substanz in den Nebennieren des Pankreasfistelhundes mit den vorhin beschriebenen Versuchen über das Vorkommen mydriatisch wirkender Substanz im Pankreassecret des Menschen und Hundes zusammen, so ergeben sich zwei Möglichkeiten der Erklärung:

Die erste Möglichkeit wäre die, dass dem Adrenalin nahestehende, mydriatisch wirksame Substanzen, die für gewöhnlich Vorstufen bei der Adrenalinbildung sind, durch das Secret ausgeschieden werden und so eine Adrenalinverarmung im Organismus entsteht.

Die zweite Möglichkeit könnte so gekennzeichnet werden, dass durch den Wegfall des wichtigsten proteolytischen Secretes des Körpers an und für sich die Bildung der Vorstufen des Adrenalins, als welche wir die früher erwähnten und ähnliche Substanzen anzusehen berechtigt sind, leidet oder vollständig gehemmt wird.

Zusammenfassung.

1. Es gelingt durch gleichzeitige, aber örtlich getrennte Injectionen von Pankreassaft (vom Menschen und Hunde) bei Kaninchen und Hunden die Adrenalinglykosurie zu paralysiren. Aehnliche Wirkungen erzeugt Witte-Pepton.

2. Adrenalin hemmt in grösseren Dosen die Pankreassecretion; die dabei auftretende Glykosurie geht mit der Hemmung der Pankreassecretion parallel. Phloridzin ist ohne Einfluss auf die Pankreassecretion.

3. Im Pankreassecret vom Menschen und Hunde finden sich stark mydriatisch auf die Froschpupille wirkende Substanzen.

Die Ausscheidung dieser Substanzen findet vorwiegend nach Fleischfütterung statt.

4. Die Nebennieren von Pankreasfistelthieren zeigen ein fast völliges Fehlen der chromaffinen Substanz und Veränderungen der Markzellen; der Extract dieser Nebennieren hat seine blutdrucksteigernde Wirkung eingebüsst.

Die sub 1 erwähnten Versuche, welche auf dem 25. Internistencongress in Wien mitgeteilt wurden, sind, wie wir uns zu constatiren freuen, inzwischen von Frugoni¹⁾ vollinhaltlich bestätigt worden.

1) Berl. klin. Wochenschr. 1908. No. 35. — Rivista critica di Clinica Medica. Florenz. 1908. No. 39.
